

**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



3

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> : <b>A61K 47/38, 9/20, 31/66</b></p>	<b>A1</b>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 94/26310</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. November 1994 (24.11.94)</p>		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP93/01967</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 24. Juli 1993 (24.07.93)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:  <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <span>G 93 07 393.3 U</span> <span>15. Mai 1993 (15.05.93)</span> <span>DE</span> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <span>P 43 22 057.6</span> <span>2. Juli 1993 (02.07.93)</span> <span>DE</span> </div> </p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sand- hoferstrasse 116, D-68298 Mannheim (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>PREIS, Walter [DE/DE]; Mandelring 70, D-67433 Neustadt (DE). MÜSEL, Bernd [DE/DE]; Am Mauergarten 15, D-67551 Worms (DE). NEUGEBAUER, Günter [DE/DE]; Eisenacher Weg 93, D-68309 Mannheim (DE). GABEL, Rolf-Dieter [DE/DE]; Kurpfalzring 96, D-68723 Schwetzingen (DE).</b></p> <p>(74) Anwälte: <b>MINK, Reinhold usw.; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstrasse 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).</b></p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AU, BG, BR, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b></p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP93/01967</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 24. Juli 1993 (24.07.93)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:  <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <span>G 93 07 393.3 U</span> <span>15. Mai 1993 (15.05.93)</span> <span>DE</span> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <span>P 43 22 057.6</span> <span>2. Juli 1993 (02.07.93)</span> <span>DE</span> </div> </p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sand- hoferstrasse 116, D-68298 Mannheim (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>PREIS, Walter [DE/DE]; Mandelring 70, D-67433 Neustadt (DE). MÜSEL, Bernd [DE/DE]; Am Mauergarten 15, D-67551 Worms (DE). NEUGEBAUER, Günter [DE/DE]; Eisenacher Weg 93, D-68309 Mannheim (DE). GABEL, Rolf-Dieter [DE/DE]; Kurpfalzring 96, D-68723 Schwetzingen (DE).</b></p> <p>(74) Anwälte: <b>MINK, Reinhold usw.; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstrasse 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).</b></p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AU, BG, BR, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b></p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP93/01967</b></p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 24. Juli 1993 (24.07.93)</p> <p>(30) Prioritätsdaten:  <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <span>G 93 07 393.3 U</span> <span>15. Mai 1993 (15.05.93)</span> <span>DE</span> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 5px;"> <span>P 43 22 057.6</span> <span>2. Juli 1993 (02.07.93)</span> <span>DE</span> </div> </p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; Sand- hoferstrasse 116, D-68298 Mannheim (DE).</b></p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>PREIS, Walter [DE/DE]; Mandelring 70, D-67433 Neustadt (DE). MÜSEL, Bernd [DE/DE]; Am Mauergarten 15, D-67551 Worms (DE). NEUGEBAUER, Günter [DE/DE]; Eisenacher Weg 93, D-68309 Mannheim (DE). GABEL, Rolf-Dieter [DE/DE]; Kurpfalzring 96, D-68723 Schwetzingen (DE).</b></p> <p>(74) Anwälte: <b>MINK, Reinhold usw.; Boehringer Mannheim GmbH, Sandhoferstrasse 116, D-6800 Mannheim 31 (DE).</b></p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AU, BG, BR, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b></p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>			
<p>(54) Title: <b>MORE EASILY BIOLOGICALLY ABSORBED TABLET CONTAINING DICHLOROMETHYLENE DIPHOSPHONIC ACID AS THE ACTIVE AGENT</b></p> <p>(54) Bezeichnung: <b>TABLETTE MIT VERBESSERTER BIOVERFÜGBARKEIT ENTHALTEND DICHLORMETHYLENDIPHOS- PHONSÄURE ALS WIRKSTOFF</b></p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to tablets in which the active agent dichloromethylene diphosphonic acid or a physiologically acceptable salt thereof is more easily absorbed and a proportion of microcrystalline cellulose as a pharmaceutical auxiliary, medicament packages containing said tablets, the use of the active agent dichloromethylene diphosphonic acid together with microcrystalline cellulose for the production of a more easily biologically absorbed tablet and the process for producing said tablet.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die Erfindung betrifft Tabletten mit verbesserter Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes Dichlormethylendiphosphonsäure oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon und einem Gehalt an mikrokristalliner Cellulose als pharmazeutischem Hilfsstoff, Arzneimittelpackungen enthaltend diese Tabletten, die Verwendung des Wirkstoffes Dichlormethylendiphosphonsäure zusammen mit mikrokristalliner Cellulose zur Herstellung einer Tablette mit verbesserter Bioverfügbarkeit und das Verfahren zur Herstellung der Tablette.</p>				

BEST AVAILABLE COPY

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

**Tablette mit verbesserter Bioverfügbarkeit  
enthaltend Dichlormethylendiphosphonsäure als Wirkstoff**

---

Die Erfindung betrifft Tabletten mit verbesserter Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes Dichlormethylendiphosphonsäure (Clodronsäure) oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon und einem Zusatz an mikrokristalliner Cellulose als pharmazeutischem Hilfsstoff, Arzneimittelpackungen enthaltend diese Tabletten, die Verwendung von Dichlormethylendiphosphonsäure zusammen mit mikrokristalliner Cellulose zur Herstellung einer Tablette mit verbesserter Bioverfügbarkeit sowie das Verfahren zur Herstellung dieser Tablette.

Es ist bekannt, daß der Wirkstoff Dichlormethylendiphosphonsäure, auch bekannt unter dem Namen Clodronat, in Arzneimitteln zur Behandlung der Osteolyse infolge von Knochenmetastasen solider Tumoren sowie zur Behandlung der Hypercalcämie verwendet wird (vgl. z. B. DE-18 13 659). Inzwischen hat sich auch gezeigt, daß Biphosphonate wie z. B. Clodronsäure oder deren physiologisch verträgliche Salze bei der Behandlung von Osteoporose und Osteoporoseschmerz erfolgreich eingesetzt werden können.

Die Verbindung muß zur Behandlung der Osteolyse in relativ hoher Dosierung über lange Zeit appliziert werden, um ihre Wirkung zu entfalten. Das Präparat Ostac (R)-Kapseln enthält den Wirkstoff in Form seines Natriumsalzes (Clodronsäure, Dinatriumsalz x 4 H<sub>2</sub>O; MW = 360 g/Mol) in einer Menge von 500 mg pro Kapsel. Bezogen auf den Wirkstoff Clodronsäure (MW =

- 2 -

244.9 g/Mol) entspricht dies einer Menge von etwa 340 mg. Für die Behandlung ist die Einnahme von vier Kapseln täglich, in schweren Fällen bis zu acht Kapseln pro Tag, erforderlich. Dies entspricht einer täglich zu verabreichenden Dosis von 1360 - 2720 mg Clodronsäure.

Aufgrund dieser erforderlichen hohen Dosierung des Wirkstoffes wurden zunächst Darreichungsformen entwickelt, die den Wirkstoff mit einem möglichst hohen Gehalt enthalten, um die Größe der einzelnen Darreichungsform möglichst klein zu gestalten. In EP 0 275 468 werden derartige Rezepturen mit einem Wirkstoffgehalt von 80 - 95 % beschrieben. Das Präparat Ostac (R) besitzt einen prozentualen Gehalt des Wirkstoffes Dinatrium-clodronattetrahydrat von etwa 500 mg (entsprechend 91 %) bei einem Gesamtgewicht der Kapselfüllmasse von etwa 550 mg.

Für einige Patienten ist es aufgrund ihres Gesundheitszustandes problematisch, Kapseln einer solchen Größe zwischen 550 - 570 mg Füllmasse mehrmals täglich über einen längeren Zeitraum hinweg zu schlucken.

Andererseits wäre es aus Gründen der besseren Befolgung des Einnahmemodus durch die Patienten wünschenswert, die tägliche Einnahme von vier bis acht Kapseln zu reduzieren, da die Erfahrung zeigt, daß z. B. eine ein- oder zweimalige Einnahme konsequenter befolgt wird als eine mehrfache Applikation. Im Hinblick auf die erforderliche Gesamtdosis von etwa 1400 mg, in schweren Fällen von etwa 2700 mg Clodronat, die täglich verabreicht werden muß, wären damit zwei verhältnismäßig große Kapseln mit einem Gesamtgewicht von je mindestens 1100 mg erforderlich. Derartige Kapseln sind jedoch aufgrund ihrer Größe nachteilig.

Aufgabe der Erfindung war es, eine Darreichungsform mit erhöhter Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes Clodronsäure zur Verfügung

- 3 -

zu stellen, wodurch die täglich dem Patienten zu verabreichende Gesamtdosis reduziert und somit auch die Anzahl der täglich einzunehmenden Darreichungsformen erniedrigt werden kann bzw. bei gleicher Einnahmehäufigkeit kleinere Darreichungsformen, wie beispielsweise Tabletten, verwendet werden können.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß als Darreichungsformen Tabletten mit einem Zusatz an mikrokristalliner Cellulose eine höhere Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes im Vergleich mit den Kapseln bei der Applikation am Menschen bewirken. Dadurch ist es möglich, die zu applizierende Tagesdosis von Clodronsäure auf niedrigere Werte zu senken. Insbesondere wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Tabletten eine Reduzierung der täglichen Gesamtdosis von Clodronsäure auf Werte bis zu 60 % ermöglichen. Dies bedeutet, daß beispielsweise anstelle der üblichen Menge von 1360 mg Clodronsäure eine tägliche Gesamtdosis von etwa 820 mg Clodronsäure einen vergleichbaren therapeutischen Effekt bewirkt.

Unter der Voraussetzung, daß ein Patient im Normalfall vier Kapseln des Präparates Ostac (R) mit einer Einzeldosis von etwa 340 mg Clodronsäure einnehmen mußte (entsprechend einer täglichen Gesamtdosis von 1360 mg Clodronsäure), führen die erfindungsgemäßen Tabletten zu einer Reduzierung der täglichen Gesamtdosis auf etwa 800 - 1100 mg. Dies bedeutet einerseits eine Reduzierung des Wirkstoffgehaltes pro Einzeldosierung auf etwa 200 - 270 mg Clodronsäure und Reduzierung des Gesamtgewichts der Tablette auf etwa 350 - 500 mg, wenn die Einnahme von vier Tabletten pro Tag beibehalten werden soll. Dies ist insbesondere für solche Patienten von Bedeutung, die Schwierigkeiten beim Schlucken von größeren Tabletten haben. Durch die Reduzierung des Wirkstoffgehaltes ergibt sich die Möglichkeit der Reduzierung des Gesamtgewichtes der Tablette, so daß relativ kleine Tabletten resultieren.

- 4 -

Um eine Reduzierung der Einnahmehäufigkeit zu erzielen, können andererseits Tabletten hergestellt werden, die die bisher übliche Einnahme von vier Ostac<sup>(R)</sup>-Kapseln ersetzen. Durch die mit der erfindungsgemäßen Rezeptur erzielte hervorragende Bioverfügbarkeit ist es möglich, in Abhängigkeit von der gewünschten täglichen Einnahmehäufigkeit den Wirkstoffgehalt pro Tablette und somit die Tablettengröße in bestimmten Grenzen beliebig zu variieren.

Geht man beispielsweise von einer täglichen Gesamtdosis von 1360 mg Clodronsäure aus, die bisher durch vier Ostac<sup>(R)</sup>-Kapseln verabreicht wurden, und legt man die in Humanversuchen gefundene höhere Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes in den erfindungsgemäßen Tabletten zugrunde, die eine Reduzierung der Gesamtdosis von Clodronsäure auf etwa 65 % (entsprechend 884 mg Clodronsäure) ermöglicht, so kann diese Tagesdosis durch zwei, drei oder vier erfindungsgemäße Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von je 442 mg, 295 mg oder 221 mg Clodronsäure verabreicht werden. Die Tablettengröße läßt sich somit an die jeweiligen Erfordernisse beliebig anpassen. Die größeren Tabletten sind insbesondere dann vorteilhaft, wenn zu befürchten ist, daß der Patient die mehrmals täglich erforderliche Einnahme nicht konsequent befolgt, und eine ein- oder zweimalige Einnahme pro Tag bevorzugt. Die kleineren Tabletten sind in solchen Fällen vorteilhaft, wenn der Patient Schwierigkeiten beim Schlucken der größeren Tabletten hat, und somit die Einnahme von kleineren Tabletten mehrmals am Tag bevorzugt. Bei einer höheren oder niedrigeren täglichen Gesamtdosis als der hier beispielhaft beschriebenen Dosis von 1360 mg Clodronsäure erfolgt die Festlegung des Wirkstoffgehaltes pro Tablette in analoger Weise, je nach den gewünschten Erfordernissen hinsichtlich Einnahmehäufigkeit und Größe der Tabletten.

Die folgenden Beispiele erläutern einige bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung:

- 5 -

- a) Eine übliche Ostac<sup>(R)</sup>-Kapsel (340 mg Clodronsäure) kann durch eine erfindungsgemäße Tablette mit einem Wirkstoffgehalt von etwa 220 mg ersetzt werden. Für den Fall, daß der Wirkstoff in Form des Tetrahydrates des Natriumsalzes eingesetzt wird, bedeutet dies eine Reduktion der Wirkstoffmenge in der Darreichungsform von 500 mg auf etwa 325 mg.
- b) Zwei übliche Ostac<sup>(R)</sup>-Kapseln (Gesamtdosis 680 mg Clodronsäure) können durch eine erfindungsgemäße Tablette mit einem Wirkstoffgehalt von etwa 440 mg ersetzt werden. Dies bedeutet entsprechend den Angaben unter Punkt a) eine Verminderung der Wirkstoffmenge von 1000 mg auf 650 mg des Tetrahydrates von Dinatriumclodronat, bzw. bezogen auf die wasserfreie Form von 800 mg auf 520 mg.
- c) Drei übliche Ostac<sup>(R)</sup>-Kapseln (Gesamtdosis 1020 mg Clodronsäure) können durch eine erfindungsgemäße Tablette mit einem Wirkstoffgehalt von etwa 660 mg bzw. durch zwei Tabletten mit je 330 mg ersetzt werden.
- d) Vier übliche Ostac<sup>(R)</sup>-Kapseln (Gesamtdosis 1360 mg Clodronsäure) können durch eine erfindungsgemäße Tablette mit einem Wirkstoffgehalt von etwa 880 mg, bzw. durch zwei Tabletten mit je etwa 440 mg, bzw. drei Tabletten mit je etwa 300 mg Clodronsäure ersetzt werden.

Bei der obigen Berechnung des Wirkstoffgehaltes der erfindungsgemäßen Tablette wurden die Ergebnisse aus Bioäquivalenzstudien am Menschen zugrunde gelegt, aus denen hervorging, daß die Einnahme einer Tablette mit einem Wirkstoffgehalt von 520 mg (bezogen auf die wasserfreie Form des Natriumclodronats) bioäquivalent ist zur Einnahme von zwei üblichen Ostac<sup>(R)</sup>-Kapseln mit jeweils 400 mg Wirkstoffgehalt. Die Messung der Serum-

- 6 -

konzentration von Clodronsäure im Blut von mehreren Patienten ergab weitgehend vergleichbare Werte über einen Zeitraum von 16 Stunden.

Die erfindungsgemäßen Tabletten können insbesondere zur Behandlung der Osteoporose eingesetzt werden. Da es sich in diesen Fällen häufig um eine Langzeittherapie handelt, ist die vorteilhafte Reduzierung der Tagesdosis von Clodronsäure und somit die Minimierung von möglichen Nebenwirkungen von besonderer Bedeutung.

Die erfindungsgemäße Tablette enthält den Wirkstoff Dichlormethylendiphosphonsäure in einer Menge von 50 - 900 mg, vorzugsweise von 200 - 700 mg, bezogen auf den Gehalt von Clodronsäure. Bevorzugt werden die physiologisch verträglichen Salze der Clodronsäure, insbesondere die Alkalisalze, bevorzugt das Dinatriumsalz eingesetzt, das entweder als Tetrahydrat oder in wasserfreier Form verwendet werden kann. Selbstverständlich können auch andere physiologisch verträgliche Salze, wie z. B. das Lithium-, Kalium-, Ammonium- oder Calciumsalz bzw. deren Hydrate eingesetzt werden. Der prozentuale Gehalt des Wirkstoffes (bezogen auf Clodronsäure) beträgt 10 - 65 Gew.-%, bevorzugt 50 - 60 Gew.-%, insbesondere etwa 55 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Tablettenkerns. Bei Verwendung des Natriumclodronattetrahydrates als Bezugsgröße beträgt die Wirkstoffmenge bevorzugt 74 - 88 %, insbesondere etwa 80 % des Gesamtgewichts der Tablette.

Der erfindungsgemäße Zusatz von mikrokristalliner Cellulose beträgt 1 - 20 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewichts des Tablettenkerns, insbesondere 5 - 15 Gew.-% oder 8 - 12 Gew.-%. Besonders bevorzugt beträgt der Gehalt an mikrokristalliner Cellulose etwa 10 Gew.-%. Die mikrokristalline Cellulose wird vorzugsweise als Avicel(R) eingesetzt. Anstelle der mikrokristalliner Cellulose können auch andere gleichwirkende



- 7 -

Mittel, wie z.B. andere modifizierte Cellulose-Derivate oder Polyethylenglykol (PEG) 4000 - 6000 eingesetzt werden.

Die Tablette enthält weiterhin einen oder mehrere pharmazeutisch übliche Hilfs- oder Trägerstoffe, wie z.B. Füllstoffe, Gleitmittel, Sprengmittel, Bindemittel oder Formentrennmittel. Als solche kommen Stärke (Kartoffel-, Weizen- und Maisstärke), Lactose, Glucose, Mannit, Calciumcarbonat, Calciumphosphat, Cellulose, Talkum oder andere für diesen Zweck in der Technik bekannte Produkte in Frage. Der Anteil der pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffe kann in Abhängigkeit von dem gewählten Wirkstoffgehalt der Tablette in weiten Grenzen variieren und beträgt jeweils 0,1 - 20 Gew.-%.

Der Anteil der Füllstoffe beträgt etwa 3 - 10 %, vorzugsweise 5 - 7 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette. Als Füllstoffe kommen insbesondere Maisstärke, Talkum und/oder Lactose in Frage. Der Anteil von Talkum beträgt bevorzugt etwa 3,5 - 5 %, der Anteil von Maisstärke etwa 2 - 5 %, insbesondere etwa 2,5 Gew.-%.

Die Tablette kann übliche Gleitmittel enthalten. Als solche kommen bevorzugt Siliciumdioxid, Talkum und/oder Stearinsäure oder deren Salze in Frage, insbesondere deren Magnesium- oder Calciumsalze. Der Gesamtgehalt an Gleitmitteln beträgt bis zu 6 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette. Es können ein oder mehrere Gleitmittel in jeweils gleichen oder unterschiedlichen Mengen verwendet werden. Bevorzugt beträgt der Gehalt jeweils bis zu 3 Gew.-%, insbesondere 0,1 - 2 Gew.-%. Bevorzugt wird Magnesiumstearat und/oder Talkum im Bereich von jeweils 0,2 - 2 Gew.-% eingesetzt.

Die Tablette kann ferner außer den oben genannten Hilfsstoffen noch Tablettsprengmittel hinzugefügt werden, die einen rascheren Zerfall der Tablette beim Kontakt mit der Magen-

flüssigkeit bewirken. Derartige Sprengmittel sind beispielsweise Natriumcarboxymethylstärke, Crosscarmellose, Crospovidone und andere gleichwirkende Mittel, die in Mengen bis zu 10 Gew.-%, vorzugsweise bis zu 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette, vorhanden sein können. Vorzugsweise wird als Sprengmittel Natriumcarboxymethylstärke im Bereich von 1 - 5 Gew.-%, bevorzugt 1 - 2 Gew.-% eingesetzt.

Der Tablettenkern, der als Bezugsgröße für die Berechnung der oben genannten Gewichtsverhältnisse dient, kann mit einem Überzug versehen werden. Der Überzug kann einerseits dazu dienen, den unangenehmen Geschmack der Tablette als solche zu vermeiden. In diesem Fall werden bei der Herstellung des Tablettenüberzuges Geschmacksstoffe zugesetzt. Der Überzug kann andererseits auch die Freisetzung des Wirkstoffes verzögern. Hierzu werden Stoffe eingesetzt, die in Form eines aufgetragenen Diffusionsfilmes zu einer retardierten Freisetzung des Wirkstoffes beitragen.

In Bioverfügbarkeitsstudien zeigte sich, daß beispielsweise eine erfindungsgemäße Tablette mit einem Wirkstoffgehalt von etwa 420 - 460 mg an Clodronsäure eine Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes aufweist, die der von zwei üblichen Kapseln mit je etwa 340 mg Clodronsäure entspricht. Das Gesamtgewicht dieser erfindungsgemäßen Tablette, die damit das Doppelte der üblichen Dosis enthält, beträgt bei Verwendung des Tetrahydrats des Natriumclodronats zwischen 750 - 850 mg, vorzugsweise 790 - 810 mg. Bei Verwendung des wasserfreien Clodronats resultiert durch die erforderliche geringere Einwaage des Wirkstoffes ein niedrigeres Gesamtgewicht der Tablette. In diesen Fällen kann es zweckmäßig sein, bei der Herstellung der Tablette den Anteil der pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffe entsprechend auf die niedrigere Einwaage des Wirkstoffes im gleichen Verhältnis zu reduzieren.

- 9 -

Ebenso können nach der erfindungsgemäßen Rezeptur Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 500 - 530 mg und einem maximalen Gesamtgewicht (bezogen auf Natriumclodronat-Tetrahydrat) von 870 - 970, vorzugsweise 900 - 950 mg, hergestellt werden. Damit können erfindungsgemäß Tabletten mit Einzel- und doppelten Dosen zur Verfügung gestellt werden, die kleiner und damit besser oral applizierbar sind als es die nach den bisher bekannten Rezepturen wären. Für eine bisher übliche Kapsel mit 340 mg Wirkstoffgehalt an Clodronsäure (entsprechend etwa 500 mg Dinatriumclodronattetrahydrat, bzw. 400 mg wasserfreiem Dinatriumclodronat) sind nach der erfindungsgemäßen Rezeptur nur noch ca. 220 mg Wirkstoff erforderlich, wodurch das Gesamtgewicht der Tablette in der Regel zwischen 395 - 410 mg liegt.

Die erfindungsgemäße Tablette zeigt auch ein gutes Auflösungsverhalten. So beträgt die Auflösungsrate der erfindungsgemäßen 440 mg-Dosierung (bestimmt nach der USP-paddle-method) bereits nach 15 Minuten mindestens 60 % und nach 30 Minuten mindestens 75 %.

Gegenstand der Erfindung sind auch Arzneimittelpackungen enthaltend 30 - 400 erfindungsgemäße Tabletten zur Verabreichung in einer täglichen Dosis von ein bis drei, vorzugsweise zwei Tabletten (Wirkstoffgehalt 420 - 460 bzw. 500 - 530 mg) oder vier bis acht, vorzugsweise vier, Tabletten (Wirkstoffgehalt 200 - 270 mg).

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung des Wirkstoffes Dichlormethylendiphosphonsäure oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon zusammen mit mikrokristalliner Cellulose als pharmazeutischem Hilfsstoff zur Herstellung einer Tablette mit verbesserter Bioverfügbarkeit, vorzugsweise einer Tablette üblicher Größe mit zweifacher Wirksamkeit gegenüber einer üblichen Kapsel.

- 10 -

Die erfindungsgemäßen Tabletten werden in üblicher Weise hergestellt, indem die Tablettenmasse vor der Verpressung durch Granulation (Trocken-, Feucht- oder Sprühgranulation) in eine geeignete gekörnte Form gebracht wird. In der Regel wird die gewünschte Menge des Wirkstoffes für die herzustellende Darreichungsform mit ca. 4 - 8 Gew.-% der Füllstoffe trocken gemischt und mit einem üblichen Bindemittel, beispielsweise Maisstärke, oder auch nur mit Wasser granuliert. Darüber hinaus können auch andere Verfahren wie das der Kompaktierung angewandt werden. Das so erhaltene Granulat wird dann in einer handelsüblichen Mischapparatur mit 5-15 Gew.% mikrokristalliner Cellulose, bis zu 6 Gew.% Gleitmittel und bis zu 3 Gew.% Sprengmittel versetzt und gemischt. Nach dem Mischvorgang wird das Granulat tablettiert oder gegebenenfalls vorher noch mit einer Aromalösung besprüht und zur Durchdringung gelagert. Zur Geschmacksverbesserung kann auch die fertige Tablette mit einem Film überzogen werden.

Die Dosierungsangaben in den folgenden Ausführungsbeispielen beziehen sich auf den Gehalt an Clodronsäure (MW = 244.9). Zur Umrechnung auf den Gehalt an Dinatriumclodronat, wasserfrei (MW = 288.9) beträgt der Umrechnungsfaktor etwa 1.18, im Fall des Tetrahydrates (MW = 360.9) etwa 1.47.

#### Beispiel 1:

Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 440 mg Clodronsäure

- a) Im folgenden wird die Herstellung einer Ansatzgröße von 200.000 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von Clodronsäure von 440 mg (entsprechend 520 mg Natriumclodronat, wasserfrei; bzw. 650 mg Natriumclodronattetrahydrat) beschrieben.

- 11 -

Pos. 1: Clodronsäure	
Dinatriumtetrahydrat	129945,4 g
Pos. 2: Maisstärke	3900,0 g
Pos. 3: Talkum	5980,0 g
Pos. 4: Natriumcarboxymethylstärke	2654,6 g
Pos. 5: Magnesiumstearat	520,0 g
Pos. 6: Mikrokristalline Cellulose	15600,0 g

Ansatzgewicht: 158600,0 g

Die Einsatzstoffe aus den Pos. 1-3 werden granuliert. Dem Granulat werden anschließend die Zusatzstoffe aus den Pos. 4-6 zugemischt. Die so hergestellte Masse wird anschließend auf geeigneten Maschinen zu Tabletten verpreßt. Die Ausbeute an optisch einwandfreien Tabletten beträgt 177.215 Stück (88.6 %).

- b) Bei Verwendung der wasserfreien Form des Natriumclodronats ergibt sich analog zu Beispiel 1a) folgende Zusammensetzung der pharmazeutischen Mischung:

Pos. 1: Clodronsäure	
Dinatriumsalz, wasserfrei	104000,0 g
Pos. 2: Maisstärke	3121,3 g
Pos. 3: Talkum	4786,0 g
Pos. 4: Natriumcarboxymethylstärke	2124,6 g
Pos. 5: Magnesiumstearat	416,2 g
Pos. 6: Mikrokristalline Cellulose	12485,3 g

Ansatzgewicht: 126933,4 g

Die Herstellung des Granulates und der Tablettenmasse erfolgt analog zu Beispiel 1a).

- 12 -

Die folgende Tabelle gibt die Zusammensetzung des Tablettenkerns wieder:

	440 mg - Dosierung
=====	=====
Natriumclodronat x 4 H <sub>2</sub> O	649.727
Talkum	29.90
Maisstärke	19.50
Mikrokrist. Cellulose	78.00
Natriumcarboxymethylstärke	13.273
Magnesiumstearat	2.6
Gewicht der Tablette / mg	793

Die Tabletten eignen sich insbesondere für eine Applikation von 2 Tabletten pro Tag und ersetzen damit 4 herkömmliche Ostac-Kapseln.

### Beispiel 2

Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 509 mg Clodronsäure

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 1 für eine Ansatzgröße von 200.000 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von Clodronsäure von 509 mg (entsprechend 600 mg Natriumclodronat, wasserfrei; bzw. 750 mg Natriumclodronattetrahydrat) pro Tablette.

Pos. 1: Clodronsäure		
Dinatriumtetrahydrat	150000	g
Pos. 2: Maisstärke	4500	g

- 13 -

Pos. 3: Talkum	6900	g
Pos. 4: Natriumcarboxymethylstärke	3063	g
Pos. 5: Magnesiumstearat	600	g
Pos. 6: Mikrokristalline Cellulose	18000	g

Ansatzgewicht: 183063 g

Die folgende Tabelle gibt die Zusammensetzung pro Tablettenkerns wieder:

	509 mg - Dosierung
=====	=====
Natriumclodronat x 4 H <sub>2</sub> O	749,685 mg
Talkum	34,50 mg
Maisstärke	22,50 mg
Mikrokrist. Cellulose	90.00 mg
Natriumcarboxymethylstärke	15.315 mg
Magnesiumstearat	3,0 mg
Gewicht der Tablette / mg	915 mg

Die Tabletten eignen sich insbesondere für eine Applikation von 2 Tabletten pro Tag und ersetzen damit 4 herkömmliche Ostac-Kapseln.

### Beispiel 3

Tablette mit einem Wirkstoffgehalt von 678 mg Clodronsäure

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 1 für eine Ansatz-

- 14 -

größe von 100.000 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von Clodronsäure von 678 mg (entsprechend 800 mg Natriumclodronat, wasserfrei; bzw. 1000 mg Natriumclodronattetrahydrat) pro Tablette.

Pos. 1: Clodronsäure		
Dinatriumtetrahydrat	99958	g
Pos. 2: Maisstärke	3000	g
Pos. 3: Talkum	4600	g
Pos. 4: Natriumcarboxymethylstärke	2042	g
Pos. 5: Magnesiumstearat	400	g
Pos. 6: Mikrokristalline Cellulose	12000	g

Ansatzgewicht: 122000,0 g

Die folgende Tabelle gibt die Zusammensetzung pro Tablettenkerns wieder:

	678 mg-Dosierung
Natriumclodronat x 4 H <sub>2</sub> O	1000,0
Talkum	46,0
Maisstärke	30,0
Mikrokrist. Cellulose	120,0
Natriumcarboxymethylstärke	20,42
Magnesiumstearat	4,0
Gewicht der Tablette / mg	1220

Die vorstehende Tablette ersetzt ca. drei herkömmliche Ostac(R)-Kapseln.



- 15 -

Beispiel 4

Tablette mit einem Wirkstoffgehalt von 220 mg Clodronsäure

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 1 für eine Ansatzgröße von 300.000 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von Clodronsäure von 220 mg (entsprechend 260 mg Natriumclodronat, wasserfrei; bzw. 325 mg Natriumclodronattetrahydrat) pro Tablette.

Pos. 1: Clodronsäure		
Dinatriumtetrahydrat	97459	g
Pos. 2: Maisstärke	2925	g
Pos. 3: Talkum	4485	g
Pos. 4: Natriumcarboxymethylstärke	1992	g
Pos. 5: Magnesiumstearat	390	g
Pos. 6: Mikrokristalline Cellulose	11700	g
Ansatzgewicht:	118951	g

Die folgende Tabelle gibt die Zusammensetzung pro Tablettenkerns wieder:

	220 mg Dosierung
Natriumclodronat x 4 H <sub>2</sub> O	324,864
Talkum	14,95
Maisstärke	9,75
Mikrokrist.Cellulose	39,0
Natriumcarboxymethylstärke	6,64
Magnesiumstearat	1,30
Gewicht der Tablette / mg	396,5

- 16 -

Die Tabletten eignen sich insbesondere für eine Verabreichung von 4 Tabletten pro Tag, in schweren Fällen von 8 Tabletten pro Tag. Sie ersetzen die herkömmlichen Ostac(R)-Kapseln, deren Gesamtgewicht bei Verwendung des Natriumchlodronat-Tetrahydrats 550 mg beträgt.

### Beispiel 5

#### Tablette mit einem Wirkstoffgehalt von 254 mg Clodronsäure

Die Herstellung erfolgt analog zu Beispiel 1 für eine Ansatzgröße von 300.000 Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von Clodronsäure von 254 mg (entsprechend 300 mg Natriumclodronat, wasserfrei; bzw. 375 mg Natriumclodronattetrahydrat) pro Tablette.

Pos. 1: Clodronsäure		
Dinatriumtetrahydrat	112452	g
Pos. 2: Maisstärke	3375	g
Pos. 3: Talkum	5175	g
Pos. 4: Natriumcarboxymethylstärke	2298	g
Pos. 5: Magnesiumstearat	450	g
Pos. 6: Mikrokristalline Cellulose	13500	g
Ansatzgewicht:	137337	g

Die folgende Tabelle gibt die Zusammensetzung pro Tablettenkerns wieder:

- 17 -

	254 mg Dosierung
Natriumclodronat x 4 H <sub>2</sub> O	374,84
Talkum	17,25
Maisstärke	11,25
Mikrokrist. Cellulose	45,0
Natriumcarboxymethylstärke	7,66
Magnesiumstearat	1,50
Gewicht der Tablette / mg	457,5

Die Tabletten eignen sich insbesondere für eine Verabreichung von 4 Tabletten pro Tag, in schweren Fällen von 8 Tabletten pro Tag. Sie ersetzen die herkömmlichen Ostac<sup>(R)</sup>-Kapseln, deren Gesamtgewicht bei Verwendung des Natriumclodronat-Tetrahydrats 550 mg beträgt.

#### Beispiel 6

24 Patienten erhielten die übliche Dosierung von zwei Ostac<sup>(R)</sup>-Kapseln mit einem Wirkstoffgehalt von je 340 mg Clodronsäure. Die Serumkonzentration von Clodronsäure wurde nach Standardmethoden über einen Zeitraum von 16 Stunden gemessen. Der zeitliche Verlauf der Serumkonzentration geht aus Abb. 1 (Kurve +) hervor.

Die gleiche Patientengruppe erhielt eine Tablette mit einem Wirkstoffgehalt von 440 mg Clodronsäure. Im Vergleich zu der mit Ostac<sup>(R)</sup> behandelten Gruppe ist der Verlauf der mittleren Serumkonzentration von Clodronsäure weitgehend identisch, d.h. bioäquivalent bezüglich der Verabreichung von zwei Ostac<sup>(R)</sup>-Kapseln.

Patentansprüche

1. Tablette mit verbesserter Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes Clodronsäure oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon und einem Gehalt von mikrokristalliner Cellulose als pharmazeutischem Hilfsstoff.
2. Tablette nach Anspruch 1 mit einem Gehalt von mikrokristalliner Cellulose von 5 - 15 % bezogen auf das Gesamtgewicht der Tablette.
3. Tablette nach den Ansprüchen 1 oder 2 mit einem Wirkstoffgehalt an Clodronsäure von 200 - 700 mg.
4. Tablette nach den Ansprüchen 1 - 3 enthaltend den Wirkstoff in Form des Dinatriumsalzes, vorzugsweise in Form des Tetrahydrates.
5. Tablette nach den Ansprüchen 1 - 4 zusätzlich enthaltend einen Füllstoff, insbesondere Maisstärke oder Talkum.
6. Tablette nach den Ansprüchen 1 - 5 zusätzlich enthaltend ein Gleitmittel und ein Sprengmittel.
7. Tablette nach Anspruch 6, wobei das Gleitmittel ein physiologisch verträgliches Salz der Stearinsäure, vorzugsweise Magnesiumstearat, und das Sprengmittel Natriumcarboxymethylstärke ist.
8. Tablette nach den Ansprüchen 1 - 7 mit einem Wirkstoffgehalt an Clodronsäure von 420 - 460 mg und einem Gesamtgewicht der Tablette von 750 - 850 mg, vorzugsweise 790 - 810 mg.

- 19 -

9. Tablette nach den Ansprüchen 1 - 7 mit einem Wirkstoffgehalt an Clodronsäure von 500 - 530 mg und einem Gesamtgewicht der Tablette von 870 - 970 mg, vorzugsweise 900 - 950 mg.
10. Tablette nach den Ansprüchen 1 - 7 mit einem Wirkstoffgehalt an Clodronsäure von etwa 200 - 270 mg und einem Gesamtgewicht der Tablette von 350 - 500 mg.
11. Arzneimittelpackung enthaltend 30 - 400 Tabletten gemäß der Ansprüche 8 oder 9 zur Verabreichung in einer täglichen Dosis von ein bis drei Tabletten, vorzugsweise zwei Tabletten.
12. Arzneimittelpackung enthaltend 30 - 400 Tabletten gemäß Anspruch 10 zur Verabreichung in einer täglichen Dosis von vier bis acht Tabletten, vorzugsweise vier Tabletten.
13. Verwendung des Wirkstoffes Clodronsäure oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon und mikrokristalliner Cellulose als pharmazeutischem Hilfsstoff zur Herstellung einer Tablette mit verbesserter Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes.
14. Verwendung gemäß Anspruch 13 zur Herstellung einer Tablette üblicher Größe mit zweifacher Wirksamkeit.
15. Verfahren zur Herstellung einer Tablette mit verbesserter Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes Clodronsäure oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff zusammen mit mikrokristalliner Cellulose und gegebenenfalls anderen pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoffen nach an sich bekannten Verfahren mischt und zu Tabletten verpreßt.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoffs mit ca. 4 - 8 Gew.-% der Füllstoffe mischt, mit einem üblichen Bindemittel granuliert, dem so erhaltenen Granulat in einer üblichen Mischapparatur 5 - 15 Gew.-% mikrokristalline Cellulose, bis zu 3 Gew.-% Sprengmittel und bis zu 6 Gew.-% Gleitmittel zumischt, das Granulat nach dem Mischvorgang tablettiert und gegebenenfalls den erhaltenen Tablettenkern mit einem Überzug zur Geschmacksverbesserung oder zur retardierten Freisetzung des Wirkstoffes versieht.
17. Verfahren nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß man den Wirkstoff mit 6 - 7 Gew.-% der Füllstoffe granuliert und dem Granulat 8 - 12 Gew.-% mikrokristalline Cellulose, bis zu 2 Gew.-% Sprengmittel und bis zu 3 Gew.-% Gleitmittel zumischt.
18. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß als Füllstoffe Maisstärke und/oder Talkum eingesetzt werden.
19. Verfahren nach einem der Ansprüche 16 - 18, dadurch gekennzeichnet, daß als Gleitmittel Magnesiumstearat und als Sprengmittel Natriumcarboxymethylstärke eingesetzt werden.

1/1

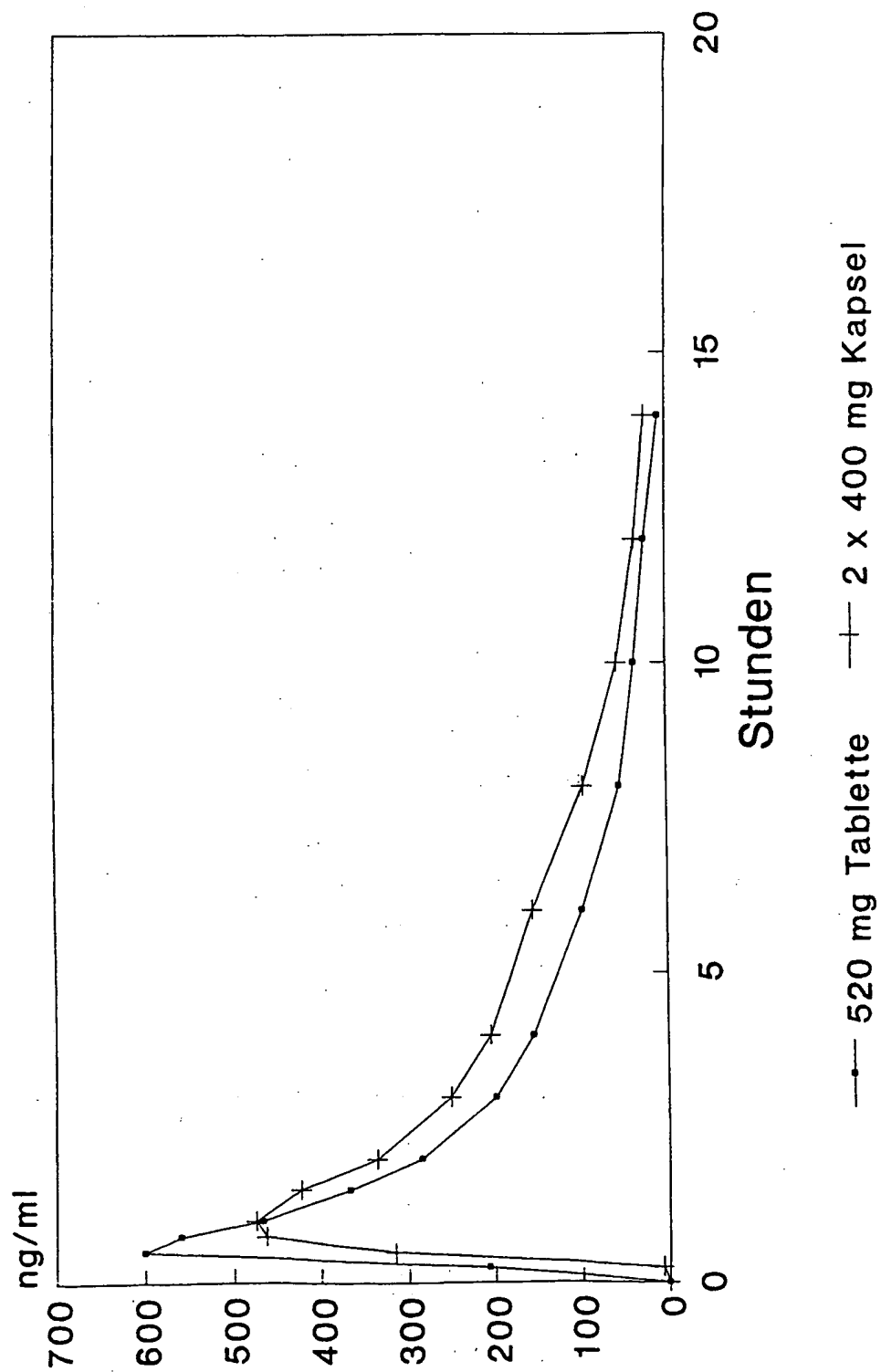


Fig. 1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 93/01967

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.5 A61K47/38; A61K9/20; A61K31/66

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	DATABASE WPI Week 9346, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 93-368384 & WO,A,9 321 907 (LEIRAS OY) 11 November 1993 see abstract	1,4-7, 13,15, 18-19
A	EP,A,0 275 468 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 27 July 1988 cited in the application see the whole document	1-19
A	EP,A,0 336 851 (SANOFI S.A.) 11 October 1989 see examples 1,2	1-19



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

- \* Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 January 1994 (17.01.94)

Date of mailing of the international search report

27 January 1994 (27.01.94)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office  
Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.



**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9301967  
SA 77391

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

17/01/94

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0275468	27-07-88	CA-A- 1298196	31-03-92
		US-A- 4859472	22-08-89
EP-A-0336851	11-10-89	FR-A- 2629716	13-10-89
		AU-A- 3258889	12-10-89
		JP-A- 2006409	10-01-90
		OA-A- 9415	15-10-92
		US-A- 4980171	25-12-90

<b>I. KLASSEFIZIKATION DES ANMELDUNGS-GEGENSTANDS</b> (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) <sup>6</sup>		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 A61K47/38; A61K9/20; A61K31/66		
<b>II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE</b>		
Recherchierter Mindestprüfstoff <sup>7</sup>		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	A61K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen <sup>8</sup>		
<b>III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN</b> <sup>9</sup>		
Art. <sup>o</sup>	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile <sup>12</sup>	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
E	DATABASE WPI Week 9346, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 93-368384 & WO,A,9 321 907 (LEIRAS OY) 11. November 1993 siehe Zusammenfassung ----	1,4-7, 13,15, 18-19
A	EP,A,0 275 468 (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 27. Juli 1988 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument -----	1-19
A	EP,A,0 336 851 (SANOFI S.A.) 11. Oktober 1989 siehe Beispiele 1,2 -----	1-19
<p><sup>o</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen <sup>10</sup> :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nabeliegend ist</p> <p>"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
<b>IV. BESCHEINIGUNG</b>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	
17. JANUAR 1994	27. 01. 94	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	
EUROPAISCHES PATENTAMT	SIATOU E.	

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9301967  
SA 77391

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

17/01/94

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0275468	27-07-88	CA-A- 1298196	31-03-92
		US-A- 4859472	22-08-89
EP-A-0336851	11-10-89	FR-A- 2629716	13-10-89
		AU-A- 3258889	12-10-89
		JP-A- 2006409	10-01-90
		OA-A- 9415	15-10-92
		US-A- 4980171	25-12-90

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**